

# بررسی تأثیر سرعت تزریق ترکیب نئوستیگمین و آتروپین بر ضربان قلب در بیماران تحت بیهوشی عمومی در بیمارستان شهید رهنمون یزد در سال ۱۴۰۰

محمد صالح فرقانی<sup>۱</sup>، فاطمه جعفری<sup>۱</sup>، حمید میرحسینی<sup>۲\*</sup>، محمدحسین عوض بخش<sup>۲</sup>

## مقاله پژوهشی

**مقدمه:** سالانه اعمال جراحی زیادی در جهان انجام می‌شود که تمهیدات لازم به‌منظور ایمنی هرچه بیشتر بیمار، امری ضروری است. ترکیبی از داروهای آتروپین و نئوستیگمین تحت نام ریورس که در پایان جراحی برای بی‌اثر کردن داروهای شل کننده عضلانی، تزریق می‌شود می‌تواند روی ثبات قلبی و عروقی تاثیرگذار باشد. هدف از این مطالعه دستیابی به راهکاری جهت به حداقل رساندن این تاثیر می‌باشد.

**روش بررسی:** مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی دوسوکور بود. ۶۹ بیمار کاندید اعمال جراحی مختلف که واجد شرایط ورود به مطالعه بودند، به‌صورت هدفمند انتخاب و به‌طور تصادفی بر مبنای سرعت تزریق ریورس (۱۰ ثانیه، ۱ دقیقه و ۳ دقیقه) به سه گروه تقسیم شدند. ابتدا در پایان عمل و قبل از تزریق ریورس و سپس در زمان‌های مختلف پس از تزریق، تعداد ضربان قلب به‌وسیله چک لیست اطلاعات ثبت شد. سپس داده‌ها وارد نرم‌افزار SPSS version 16 گردید و به‌وسیله آمار توصیفی مورد تحلیل قرار گرفت.

**نتایج:** متغیرهای جنس و سرعت تزریق، بر تغییرات ضربان قلب موثر هستند به گونه‌ای که میانگین این تغییرات در زنان بیشتر از مردان و در گروه تزریق ۳ دقیقه ای نسبت به سایر گروه‌ها، کمتر بوده است.

**نتیجه‌گیری:** تزریق ۳ دقیقه‌ای ریورس کمترین تاثیر را بر تغییرات ضربان قلب بیماران، پس از اعمال جراحی دارد.

**واژه‌های کلیدی:** سرعت تزریق، نئوستیگمین، آتروپین، تعداد ضربان قلب، ریورس، شل کننده عضلانی

IRCT20230405057822N1

**ارجاع:** فرقانی محمد صالح، جعفری فاطمه، میرحسینی حمید، عوض بخش محمدحسین. بررسی تأثیر سرعت تزریق ترکیب نئوستیگمین و آتروپین بر ضربان قلب در بیماران تحت بیهوشی عمومی در بیمارستان شهید رهنمون یزد در سال ۱۴۰۰. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۴؛ ۳۳ (۱۲): ۲۳-۹۷۱۱.

۱- دانشجوی کارشناسی هوشبری، کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران.

۲- گروه هوشبری و اتاق عمل، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

(نویسنده مسئول): \*تلفن: ۰۳۵۳۶۲۳۸۶۲۶، پست الکترونیکی: Mirhosseini@ssu.ac.ir، صندوق پستی: ۸۹۱۶۱۸۸۶۳۵

## مقدمه

سالانه بیش از ۲۳۰ میلیون عمل جراحی برای درمان بسیاری از بیماری‌ها در سراسر جهان صورت می‌گیرد (۱,۲). بیهوشی عمومی در غالب موارد برای انجام عمل جراحی ضروری و اجتناب‌ناپذیر است، زیرا با کاهش تحریکات و استرس حین جراحی، انجام ایمن و صحیح امور جراحی و غیرجراحی را فراهم می‌کند (۳-۵). پروپوفول به دلیل ایمنی نسبی، گشاد شدن خفیف برونش‌ها از رایج‌ترین داروهای خواب‌آور برای القای بیهوشی است. با این حال ممکن است باعث عوارض جانبی مانند؛ ترومبوفلیت و سرکوب تنفسی در هنگام تزریق و تضعیف قلبی عروقی شود. علاوه بر این، تزریق سریع آن، افت فشار خون را به دنبال دارد که ممکن است منجر به آسیب میوکارد، آسیب کلیوی و مرگ شود (۶,۷). شل‌کننده‌های عضلانی اغلب از اجزای اساسی روش بیهوشی متعادل است که با اتصال به گیرنده استیل‌کولین و قطع ارتباط عصب-عضله از انتقال پیام جلوگیری می‌کنند و برای سهولت مدیریت راه هوایی و تهویه کنترل، اطمینان از عدم حرکت بیمار و بهبود شرایط جراحی بدون اثرات تضعیف قلبی عروقی استفاده می‌شود (۸-۱۱). با این حال اگر کنترل دوز به درستی انجام نشود عوارض مخرب ایجاد می‌کند (۸). در مطالعه‌ای گزارش شد استفاده از داروهای شل‌کننده عضلانی، رقابتی با مرگ و میر مرتبط با بیهوشی را به همراه دارد و به دنبال آن اثرات باقیمانده عصبی-عضلانی نشان داد که باعث افزایش عوارض جدی تنفسی و بستری طولانی مدت در دوره بهبودی می‌شود (۱۲,۱۳). اگرچه بلوک عصبی عضلانی ممکن است خودبه‌خود بهبود یابد (۱۴) ولی احتمال بروز فلج باقی‌مانده ناشی از شل‌کننده عضلانی با اثر متوسط، ۴۰ تا ۶۰ درصد است (۱۳) که لزوم استفاده از عوامل دارویی در پایان عمل برای جلوگیری از فلج احتمالی باقی‌مانده، دوبینی، ضعف حنجره، احتباس کربن‌دی‌اکسید و اسیدوز تنفسی، کما، مرگ و پنومونی را نشان می‌دهد (۳,۹,۱۴,۱۵) و از مشکلات شایع بیماران در بخش مراقبت بعد از بیهوشی است (۱۶). داروهای اصلی برای ریورس شل‌کننده‌های عضلانی رقابتی، مهارکننده‌های کولین استراز

هستند (۱۷). مهارکننده‌های کولین‌استراز با جلوگیری از تخریب استیل‌کولین باعث افزایش غلظت آن در محل اتصال عصب-عضله می‌شوند (۱۸). به دلیل اثرات کولینرژیک استیل‌کولین که منجر به کاهش ضربان قلب، کاهش فشارخون و ایست ناگهانی قلب، انقباض برونش و افزایش ترشحات راه هوایی و افزایش حرکات روده می‌شود (۱۱,۱۹). برای به حداقل رساندن این عوارض به همراه آن، داروهای آنتی کولینرژیک مانند آتروپین و گلیکوپیرولات داده می‌شود که ممکن است منجر به بروز افزایش ضربان قلب، دهان خشک، احتباس ادرار و گشادی برونش شود (۱۱,۱۴). در طی مطالعات صورت گرفته برای مقایسه اثر بین آتروپین و گلیکوپیرولات محققان به این نتیجه رسیدند که گلیکوپیرولات افزایش کمتری در ضربان قلب می‌دهد و باید داروی انتخابی باشد با این وجود گلیکوپیرولات گران‌تر است (۱۵,۲۰) و در کشور ایران در دسترس نیست. بنابراین از آتروپین استفاده می‌شود. مکانیسم احتمالی بدین گونه است که آتروپین با اتصال به فیبرهای کولینرژیک قلبی با تجمع استیل‌کولین به رقابت می‌پردازد و بدین ترتیب خطر اثر نئوستیگمین بر قلب با تاثیر اولیه آتروپین به حداقل می‌رسد (۲۱). عوامل زیادی از جمله پاکسازی حلق، درد و مسکن، داروهای بیهوشی مورد استفاده و عمق بیهوشی، سن بیماران، تعادل اسید و باز، نوع عمل و سرعت تزریق ریورس ممکن است بر ضربان قلب اثر بگذارند (۲۲, ۲۳). بیشترین افزایش ضربان قلب بعد از تجویز نئوستیگمین و آتروپین بستگی به ضربان قلب ابتدایی دارد بیمارانی که تعداد ضربان قلب کمتری دارند افزایش شدیدتری در ضربان قلب پیدا می‌کنند (۲۴, ۲۵). این تغییرات ضربان قلب برای بیماران با بیماری قلبی عروقی، تیروتوکسیکوز، کمبود حجم داخل عروقی و افراد مسن نامطلوب است (۲۶, ۲۰). بسیاری از مرگ و میرهای ناشی از تجویز این دو دارو را بیماران با اختلالات قلبی عروقی دربر می‌گیرند. نظرات در مورد روش بهینه تجویز کاملاً متناقض به نظر می‌رسد به عنوان مثال پیشنهاد شده است که باید تا ۱۵ دقیقه قبل از تجویز نئوستیگمین آتروپین داده شود یا حداقل صبر کرد تا افزایش ضربان قلب ناشی از آتروپین مشخص شود

مطالعه بیماران با خونریزی بیش از ۱۰٪ حجم خون، دارای اختلالات قلبی، عروقی و تنفسی، دریافت کننده داروهای موثر بر تعداد ضربان قلب یا سیستم عصبی مرکزی و بیماران با سابقه سوء مصرف مواد و حساسیت دارویی و حساسیت به زرده تخم مرغ بود. روش نمونه‌گیری به صورت در دسترس و هدفمند بود. حجم نمونه با احتساب ۱۰٪ ریزش وبا توجه به تجربی بودن مطالعه و مطالعه مشابه (۲۸) ۶۹ نفر (۲۳ نفر در هر یک از سه گروه) که کاندید اعمال جراحی مختلف اعم از ارتوپدی، جراحی عمومی، جراحی چشم و اورولوژی بودند با وضعیت جسمی کلاس ۱ یا ۲ در رده سنی ۸۰-۱۵ و بدون داشتن بیماری قلبی عروقی وارد مطالعه شدند. بیماران کاندید عمل جراحی در بخش پره آپ (بخش قبل از ورود به اتاق عمل) از نظر متغیرهای مطالعه (سن، جنس، نوع عمل، میزان هموگلوبین) مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات دموگرافیک چک لیست تکمیل و فشار خون توسط دستگاه مانیتورینگ گرفته شد. میزان هموگلوبین با استفاده از آزمایش خون ضمیمه در پرونده به دست آمد. برای تخصیص شرکت‌کنندگان به سه گروه مطالعه، از جدول اعداد تصادفی استفاده شد. پس از تعیین یک نقطه شروع تصادفی، اعداد جدول به صورت پی‌درپی خوانده شدند و بر اساس ارقام ۱، ۲ و ۳ (یا باقی‌مانده تقسیم بر ۳)، هر شرکت‌کننده به یکی از سه گروه مداخله تخصیص یافت. این فرایند تا تکمیل حجم نمونه ادامه یافت. گروه اول ۱۰ ثانیه، گروه دوم ۱ دقیقه و گروه سوم ۳ دقیقه بود. مراحل بیهوشی توسط کارشناسان هوشبری بیمارستان و ثبت داده‌ها توسط دانشجو هوشبری انجام گرفت. پیش‌داروی دریافتی شامل میدازولام  $0.5 \text{ mg/kg}$  و فنتانیل  $2 \mu\text{g/kg}$  بود. القای وریدی بیهوشی با پروپوفول  $1.5 \text{ mg/kg}$  و آتراکوریوم  $0.5 \text{ mg/kg}$  صورت گرفت. جهت برقراری راه هوایی کلیه بیماران، از لارنژیال ماسک برای کاهش تحریکات حلق و سیستم عصبی اتونوم استفاده شد. از ایزوفلوران ۱٪ و دی‌نیتروژن اکسید به همراه اکسیژن با نسبت مساوی برای نگهداری بیهوشی استفاده شد و تنفس کنترل‌ه بود. با گذشت زمان و در صورت نیاز آتراکوریوم تکرار شد. در پایان بیهوشی، ایزوفلوران حداقل ۵

در مقابل در مطالعه‌ای دیگر بیان شده است که نتوستیگمین باید قبل از آتروپین داده شود (۲۳) اما تغییرات ضربان قلب زمانی که آتروپین و نتوستیگمین به صورت ترکیبی به عنوان ریورس داده می‌شود کم‌تر است تا به صورت جداگانه؛ با این حال افزایش قابل توجهی در ضربان قلب رخ می‌دهد که پس از مدتی کاهش می‌یابد (۱۶). در مطالعه‌ای سرعت تزریق ترکیب نتوستیگمین و آتروپین اثر یکسانی در افزایش اولیه ضربان قلب دارد اما هرچه سرعت تزریق بیشتر باشد کاهش ضربان قلب شدیدتر است (۲۷). با توجه به آنچه اشاره شد، از آنجا که نتایج حاصل از مطالعات مشابه دارای تناقضاتی می‌باشد و مطالعات انجام شده به تعداد محدود و قدیمی است، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر تزریق توأم نتوستیگمین و آتروپین بر تعداد ضربان قلب در بیماران تحت بیهوشی عمومی در بیمارستان شهید رهنمون یزد در سال ۱۴۰۰ انجام شد.

### روش بررسی

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی سه سوکور بود. به گونه‌ای که پژوهشگر از سرعت تزریق توأم نتوستیگمین و آتروپین که توسط همکار پژوهشی انجام گرفت، بی‌اطلاع بود. بیمار هم از آنجا که در زمان تزریق هوشیار نبود از نوع مداخله اطلاعی نداشت و تحلیل‌گر آماری هم با دریافت کد، داده‌ها را آنالیز نموده است. پس از کسب کد اخلاق (IR.SSU.REC.1400.210) از سوی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، مطالعه بر روی بیماران بستری که کاندید اعمال جراحی مختلف در سال ۱۴۰۰ در بیمارستان شهید رهنمون یزد بودند، انجام و ۶۹ بیمار (۴۷ مرد، ۲۲ زن) که کاندیداتوره‌های عمل جراحی (فراوانی هر عمل ارتوپدی ۴۲٪، جراحی عمومی ۲۰٪، جراحی چشم ۴٪ و اورولوژی ۳٪) بودند شرکت داده شدند. به وسیله چک لیست اطلاعات ثبت شد و نمونه‌ها به طور تصادفی به سه گروه از نظر زمان تزریق ریورس تقسیم شدند. معیار ورود به مطالعه، بیماران با سن بین ۵۰-۱۶ سال، میزان هموگلوبین بالاتر از ۱۴ گرم بر دسی‌لیتر با بیهوشی کلاس یک ASA.PS بود (American Society of Anesthesiologists – Physical Status). معیار خروج از

معنی‌داری نداشته است. تغییرات تعداد ضربان قلب گروه سنی ۱۶ تا ۲۰ سال بالاترین میانگین و گروه سنی ۲۱ تا ۳۵ سال پایین‌ترین میانگین را به خود اختصاص داده است، تعداد ضربان قلب در گروه‌های تزریق ۳ دقیقه نسبت به گروه تزریق ۱۰ ثانیه و ۱ دقیقه کاهش داشته است.

نمرات تعداد ضربان قلب زنان بالاترین میانگین و گروه مردان پایین‌ترین میانگین را به خود اختصاص داده است. نمرات تعداد ضربان قلب بیماران تحت جراحی های ارتوپدی بالاترین میانگین و گروه بیماران تحت جراحی عمومی پایین‌ترین میانگین را به خود اختصاص داده است. نمرات تعداد ضربان قلب بیماران با ۱ دقیقه تزریق بالاترین میانگین و گروه بیماران با ۳ دقیقه تزریق پایین‌ترین میانگین را به خود اختصاص داده است. در بین میانگین تعدیل شده نمرات تعداد ضربان قلب گروه بیماران با ۳ دقیقه تزریق با گروه بیماران با ۱۰ ثانیه و ۱ دقیقه تزریق تفاوت معنی‌دار وجود دارد.

نتایج (جدول ۱) نشان می‌دهد که اثرات نوع تزریق معنادار است ( $P < 0.01$  و  $F = 5.913$ ). یعنی بین سه گروه متفاوت تزریق تفاوت وجود دارد. نتایج حاکی از آن است که میانگین گروه ۳ دقیقه تزریق پایین‌ترین ضربان قلب را داشته اند. ولی اثرات سن ( $P > 0.05$  و  $F = 1.956$ ) و اثرات تعاملی سن و نوع تزریق ( $P > 0.05$  و  $F = 1.152$ ) معنادار نیست. یعنی سن عامل تاثیرگذاری بر نوع تزریق نیست. نتایج (جدول ۲) نشان می‌دهد تغییرات تعداد ضربان قلب گروه سنی ۱۶ تا ۲۰ سال بالاترین میانگین و گروه سنی ۲۱ تا ۳۵ سال پایین‌ترین میانگین را به خود اختصاص داده است. نتایج (جدول ۳) نشان می‌دهد تغییرات تعداد ضربان قلب گروه ۱۰ ثانیه بالاترین میانگین و گروه ۳ دقیقه پایین‌ترین میانگین را به خود اختصاص داده است. نتایج (جدول ۴) نشان می‌دهد تغییرات تعداد ضربان قلب گروه تزریق ۳ دقیقه نسبت به گروه تزریق ۱ دقیقه و ۱۰ ثانیه تفاوت داشته است و ضربان قلب گروه تزریق ۳ دقیقه به طور معنی‌داری از دو گروه دیگر کمتر بوده است. نتایج (جدول ۵) نشان می‌دهد که اثرات نوع تزریق معنادار است ( $P < 0.01$ ) و  $F = 5.913$ . یعنی بین سه گروه متفاوت تزریق تفاوت وجود

دقیقه و دی نیتروزن اکسید ۳ دقیقه قبل از تزریق داروی ریورس قطع شد. بعد از مشاهده کوچک‌ترین تلاش تنفسی، قبل از تزریق ریورس جهت جلوگیری از تحریکات ناخواسته و حفظ عمق بیهوشی ۲۰ mg پرپوفول به صورت بلوس تزریق و سپس  $100 \mu\text{g/kg/min}$  ادامه یافت. به منظور کنترل دقیق زمان تزریق، حجم کل دارو به ۱۰ میلی‌لیتر رسانده شد و برای اطمینان از اثرگذاری ریورس فرصت کافی بین آخرین دوز تکرار داروی شل‌کننده و شروع تزریق ریورس داده شد. ریورس تزریق گردید و تنفس کنترل‌ه ادامه یافت. در طول مدت ۱۰ دقیقه اگر تنفس خودبخودی بیمار برقرار شد برای جلوگیری از تحریک و هم‌چنین پیشگیری از افزایش غلظت کربن دی‌اکسید شریانی، به ازای هر تنفس خود به‌خودی بیمار که ونتیلاتور دریافت و شناسایی کرد یک تنفس مکانیکی با دم و بازدم همزمان به بیمار داده شد. در صورت کفایت تنفس، لارنژیال ماسک خارج و ترشحات دهان و حلق پاکسازی شد. در طی مدت اندازه‌گیری ضربان قلب، از ساکشن دهان خودداری شد. در چک‌لیست‌هایی که برای هر بیمار مهیا شده بود، تعداد ضربان قلب که به وسیله ECG مانیتورینگ و پالس‌اکسی‌متر، در طی زمان‌های مشخص شده (قبل از تزریق ریورس و سپس به مدت ۱۰ دقیقه پس از آن با فواصل منظم ۱ دقیقه و سپس در دقیقه پانزدهم و بیستم) گرفته شده بود و هم‌چنین میزان خونریزی و مدت زمان عمل جراحی نیز ثبت شد.

### تجزیه و تحلیل آماری

در نهایت داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS version 16 و آمار توصیفی مناسب مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

### نتایج

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که از لحاظ میانگین سن، جنس و میزان هموگلوبین تفاوت معنی‌داری نداشتند. جنسیت و سرعت تزریق بر تغییرات تعداد ضربان قلب موثر بوده است به گونه‌ای که میانگین تغییرات ضربان قلب در زنان بیشتر از مردان است (۸۴ به ۷۶) و برخلاف گروه اول و دوم تفاوت چشمگیری در گروه سوم رخ داده و ضربان قلب به سمت نرمال شدن پیش رفته است. میزان هموگلوبین و سن تفاوت

متفاوت تزریق تفاوت وجود دارد. نتایج حاکی از آن است که میانگین گروه ۳ دقیقه تزریق پایین ترین ضربان قلب را داشته اند. ولی اثرات میزان هموگلوبین ( $P > 0/05$  و  $F = 0/802$ ) و اثرات تعاملی میزان هموگلوبین و نوع تزریق ( $P > 0/05$  و  $F = 1/453$ ) معنادار نیست. یعنی میزان هموگلوبین عامل تاثیرگذاری بر نوع تزریق نیست.

نتایج (جدول ۱۱) نشان می‌دهد تغییرات تعداد ضربان قلب بیماران با هموگلوبین غیرنرمال بالاترین میانگین و گروه بیماران با هموگلوبین نرمال پایین ترین میانگین را به خود اختصاص داده است.

نتایج (جدول ۱۲) نشان می‌دهد که اثرات نوع تزریق معنادار است با توجه به نمودار که میانگین تعداد ضربان قلب در گروه‌ها را نشان می‌دهد، تعداد ضربان قلب در گروه‌های تزریق ۳ دقیقه نسبت به گروه تزریق ۱۰ ثانیه و ۱ دقیقه کاهش داشته است. نتایج (جدول ۱۳) نشان می‌دهد تغییرات تعداد ضربان قلب بیماران با ۱ دقیقه تزریق بالاترین میانگین و گروه بیماران با ۳ دقیقه تزریق پایین ترین میانگین را به خود اختصاص داده است. همان طور که (جدول ۱۴) نشان می‌دهد در بین میانگین تعدیل شده تغییرات تعداد ضربان قلب گروه بیماران با ۳ دقیقه تزریق با گروه بیماران با ۱۰ ثانیه و ۱ دقیقه تزریق تفاوت معنی‌دار وجود دارد که با نتایج کار آقای هارپر (۲۷) همسوست

دارد. نتایج حاکی از آن است که میانگین گروه ۳ دقیقه تزریق پایین ترین ضربان قلب را داشته اند. اثرات جنسیت ( $P < 0/05$  و  $F = 5/945$ ) معنی‌دار است. ولی اثرات تعاملی جنسیت و نوع تزریق ( $P > 0/05$  و  $F = 0/489$ ) معنادار نیست. یعنی جنسیت عامل تاثیرگذاری بر نوع تزریق نیست. نتایج (جدول ۶) نشان می‌دهد تغییرات تعداد ضربان قلب زنان بالاترین میانگین و گروه مردان پایین ترین میانگین را به خود اختصاص داده است. همان طور که (جدول ۷) نشان می‌دهد در بین میانگین تعدیل شده تغییرات تعداد ضربان قلب مردان و زنان تفاوت معنی‌دار وجود دارد. یعنی میانگین تعداد ضربان قلب زنان در هر سه گروه به طور معنی‌داری از تعداد ضربان قلب مردان بیشتر است. نتایج (جدول ۸) نشان می‌دهد که اثرات نوع تزریق معنادار است ( $P < 0/01$  و  $F = 5/913$ ). یعنی بین سه گروه متفاوت تزریق تفاوت وجود دارد. نتایج حاکی از آن است که میانگین گروه ۳ دقیقه تزریق پایین ترین ضربان قلب را داشته اند. ولی اثرات نوع عمل ( $P > 0/05$  و  $F = 0/572$ ) و اثرات تعاملی نوع عمل و نوع تزریق ( $P > 0/05$  و  $F = 0/195$ ) معنادار نیست. یعنی نوع عمل عامل تاثیرگذاری بر نوع تزریق نیست. نتایج (جدول ۹) نشان می‌دهد تغییرات تعداد ضربان قلب بیماران تحت جراحی های ارتوپدی بالاترین میانگین و گروه بیماران تحت جراحی عمومی پایین ترین میانگین را به خود اختصاص داده است. نتایج (جدول ۱۰) نشان می‌دهد که اثرات نوع تزریق معنادار است ( $P < 0/01$  و  $F = 5/913$ ). یعنی بین سه گروه

جدول ۱: نتایج اثرات درون فردی بر اساس آزمون اندازه‌گیری تکراری تغییرات تعداد ضربان قلب بیماران تحت بیهوشی عمومی در بیمارستان شهید رهنمون

بزد در سال ۱۴۰۰ در گروه های مورد مطالعه

توان آماری	اندازه اثر	سطح معنی داری	F	مجدور میانگین	درجه آزادی	مجموع مجدورات	
۰/۸۵۶	۰/۱۹۸	۰/۰۰۵	۵/۹۱۳	۵۹۴۳/۴۴۳	۲	۱۱۸۸۶/۸۸۶	نوع تزریق
۰/۳۸۵	۰/۰۷۵	۰/۱۵۳	۱/۹۵۶	۱۹۶۵/۷۶۸	۲	۳۹۳۱/۵۳۵	سن
۰/۳۳۴	۰/۰۸۸	۰/۳۴۴	۱/۱۵۲	۱۱۵۷/۶۸۶	۴	۴۶۳۰/۷۴۶	نوع تزریق*سن

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار تعدیل شده تغییرات تعداد ضربان قلب

سن	میانگین	انحراف معیار
۱۶ تا ۲۰ سال	۸۴/۲۶۳	۳/۲۳۹
۲۱ تا ۳۵ سال	۷۸/۲۲۷	۱/۹۷۶
۳۶ تا ۵۰ سال	۸۲/۸۱۰	۲/۶۲۱

جدول ۳: میانگین و انحراف معیار تعدیل شده تغییرات تعداد ضربان قلب

گروه	میانگین	انحراف معیار
۱۰ ثانیه	۸۱/۷۸۷	۲/۰۲
۳ دقیقه	۷۹/۷۷۶	۱/۹۷
۳ دقیقه	۷۱/۷۳۳	۲/۱۶

جدول ۴: تفاوت زوجی تغییرات تعداد ضربان قلب

گروه ها	گروه ها	تفاوت میانگین	سطح معنی داری
۱۰ ثانیه	۱ دقیقه	۰/۵۴۵	۰/۹۷۶
۱۰ ثانیه	۳ دقیقه	۷/۷۱۹*	۰/۰۱۲
۱ دقیقه	۳ دقیقه	۷/۷۱۷*	۰/۰۲۱

جدول ۵: نتایج اثرات درون فردی بر اساس آزمون اندازه گیری تکراری تغییرات تعداد ضربان قلب بیماران تحت بیهوشی عمومی در بیمارستان شهید رهنمون

بزد در سال ۱۴۰۰ در گروه های مورد مطالعه

توان آمار ی	اندازه اثر	سطح معنی داری	F	مجدور میانگین	درجه آزادی	مجموع مجدورات	نوع تزریق
۰/۸۵۶	۰/۱۹۸	۰/۰۰۵	۵/۹۱۳	۵۹۴۳/۴۴۳	۲	۱۱۸۸۶/۸۸۶	نوع تزریق
۰/۶۶۶	۰/۱۱۰	۰/۰۱۹	۵/۹۴۵	۵۹۷۵/۴۴۸	۱	۵۹۷۵/۴۴۸	جنسیت
۰/۱۲۶	۰/۰۲۰	۰/۶۱۶	۰/۴۸۹	۴۹۱/۵۰۱	۲	۹۸۳/۰۰۱	نوع تزریق*جنسیت

جدول ۶: میانگین و انحراف معیار تعدیل شده تغییرات تعداد ضربان قلب

جنسیت	میانگین	انحراف معیار
مرد	۷۸/۱۴۱	۱/۹۵۴
زن	۸۵/۳۹۲	۲/۸۵۶

جدول ۷: مقایسه زوجی تغییرات تعداد ضربان قلب بیماران تحت بیهوشی عمومی در بیمارستان شهید رهنمون بزد در سال ۱۴۰۰ در گروه های مورد مطالعه

جنسیت	جنسیت	تفاوت میانگین	معناداری
مرد	زن	-۷/۲۵۱*	۰/۰۲۵

جدول ۸: نتایج اثرات درون فردی بر اساس آزمون اندازه‌گیری تکراری تغییرات تعداد ضربان قلب بیماران تحت بیهوشی عمومی در بیمارستان شهید رهنمون

یزد در سال ۱۴۰۰ در گروه های مورد مطالعه

توان آماری	اندازه اثر	سطح معنی داری	F	مجذور میانگین	درجه آزادی	مجموع مجذورات	
۰/۸۵۶	۰/۱۹۸	۰/۰۰۵	۵/۹۱۳	۵۹۴۳/۴۴۳	۲	۱۱۸۸۶/۸۸۶	نوع تزریق
۰/۱۵۹	۰/۰۳۴	۰/۶۳۶	۰/۵۷۲	۵۷۴/۴۸۴	۳	۱۷۲۳/۴۵۲	نوع عمل
۰/۰۸۴	۰/۰۱۲	۰/۸۹۹	۰/۱۹۵	۱۹۶/۴۷۰	۳	۵۸۹/۴۱۱	نوع تزریق*نوع عمل

جدول ۹: میانگین و انحراف معیار تعدیل شده تغییرات تعداد ضربان قلب

انحراف معیار	میانگین	نوع عمل
۲/۲۳۹	۷۸/۰۴۰	جراحی عمومی
۴/۴۴۵	۸۵/۳۹۲	Ophthalmology
۲/۰۴۱	۸۰/۲۰۰	اورلویژی
۶/۱۲۴	۸۹/۲۵۴	ارتوپدی

جدول ۱۰: نتایج اثرات درون فردی بر اساس آزمون اندازه‌گیری تکراری تغییرات تعداد ضربان قلب بیماران تحت بیهوشی عمومی در بیمارستان شهید

رهنمون یزد در سال ۱۴۰۰ در گروه های مورد مطالعه

توان آماری	اندازه اثر	سطح معنی داری	F	مجذور میانگین	درجه آزادی	مجموع مجذورات	
۰/۸۵۶	۰/۱۹۸	۰/۰۰۵	۵/۹۱۳	۵۹۴۳/۴۴۳	۲	۱۱۸۸۶/۸۸۶	نوع تزریق
۰/۱۴۲	۰/۰۱۶	۰/۳۷۵	۰/۸۰۲	۸۰۶/۳۱۲	۱	۸۰۶/۳۱۲	میزان هموگلوبین
۰/۲۹۶	۰/۰۵۷	۰/۲۴۴	۱/۴۵۳	۱۴۶۰/۰۳۱	۲	۲۹۲۰/۰۶۲	نوع تزریق*میزان هموگلوبین

جدول ۱۱: میانگین و انحراف معیار تعدیل شده تغییرات تعداد ضربان قلب

انحراف معیار	میانگین	نوع عمل
۱/۹۰۸	۸۰/۸۳۸	نرمال
۲/۵۹۶	۸۲/۶۹۵	غیرنرمال

جدول ۱۲: نتایج اثرات درون فردی بر اساس آزمون اندازه‌گیری تکراری تغییرات تعداد ضربان قلب بیماران تحت بیهوشی عمومی در بیمارستان شهید

رهنمون یزد در سال ۱۴۰۰ در گروه های مورد مطالعه

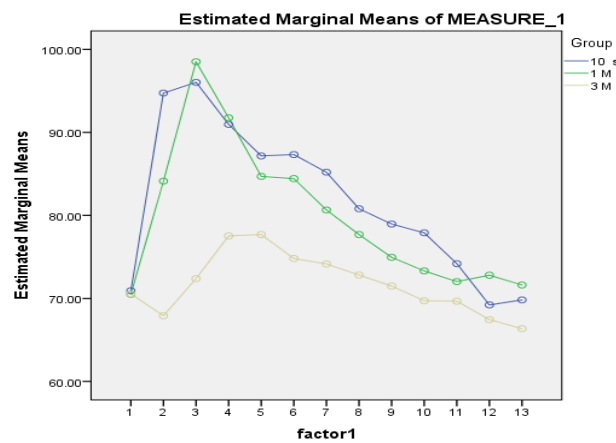
توان آماری	اندازه اثر	سطح معنی داری	F	مجذور میانگین	درجه آزادی	مجموع مجذورات	
۰/۸۵۶	۰/۱۹۸	۰/۰۰۵	۵/۹۱۳	۵۹۴۳/۴۴۳	۲	۱۱۸۸۶/۸۸۶	نوع تزریق

جدول ۱۳: میانگین و انحراف معیار تعدیل شده تغییرات تعداد ضربان قلب

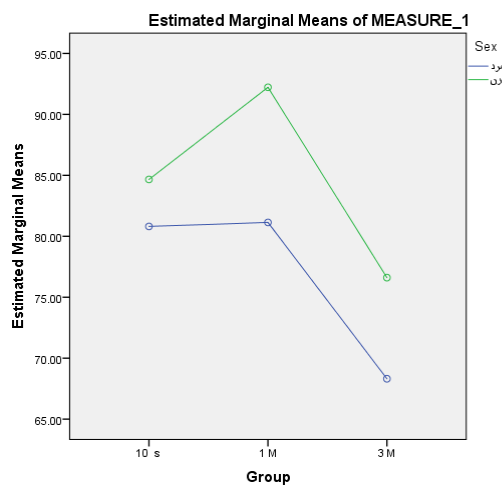
نوع عمل	میانگین	انحراف معیار
۱۰ ثانیه	۸۲/۷۳۶	۳/۲۲۶
۱ دقیقه	۸۶/۶۷۹	۳/۳۰۰
۳ دقیقه	۷۲/۴۶۱	۲/۳۰۰

جدول ۱۴: مقایسه زوجی تغییرات تعداد ضربان قلب بیماران تحت بیهوشی عمومی در بیمارستان شهید رهنمون یزد در سال ۱۴۰۰ در گروه‌های مورد مطالعه

نوع تزریق	نوع تزریق	تفاوت میانگین	معناداری
۱۰ ثانیه	۱ دقیقه	-۳/۹۴۳	۰/۳۹۷
۱۰ ثانیه	۳ دقیقه	۱۰/۲۷۵*	۰/۰۱۳
۱ دقیقه	۳ دقیقه	۱۴/۲۱۸*	۰/۰۰۱



شکل ۱: نمودار مقایسه میانگین تغییرات تعداد ضربان قلب بیماران تحت بیهوشی عمومی در بیمارستان شهید رهنمون یزد در سال ۱۴۰۰ در مراحل سیزده گانه در گروه‌های تزریق ۱۰ ثانیه، ۱ دقیقه و ۳ دقیقه مورد مطالعه



شکل ۲: نمودار مقایسه میانگین نمرات تعداد ضربان قلب بیماران تحت بیهوشی عمومی در بیمارستان شهید رهنمون یزد در سال ۱۴۰۰ در مراحل سیزده گانه در گروه‌های تزریق ۱۰ ثانیه، ۱ دقیقه و ۳ دقیقه مورد مطالعه

## بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد، تزریق ریورس طی ۳ دقیقه کمترین تغییرات ضربان قلب را به همراه دارد. همچنین میانگین تغییرات ضربان قلب در زنان بیشتر از مردان بود. همسو با این نتایج، در مطالعه ای که با هدف بررسی تاثیر سرعت های مختلف تزریق ترکیب نئوستیگمین و آتروپین بر ریتم و ضربان قلب صورت گرفت، تزریق آهسته تر ریورس باعث تاخیر و کاهش در افزایش اولیه ضربان قلب شد (۲۷). در تبیین این شباهت می توان گفت متعاقب تزریق آهسته تر آتروپین اثر مرکزی آن افزایش می یابد که در تضاد با اثر محیطی عمل نموده و میزان افزایش تعداد ضربان قلب به حداقل می رسد. نا همسو با نتایج این مطالعه، در مطالعه ای که با هدف بررسی تاثیرات قلبی تجویز آتروپین و نئوستیگمین در انسان صورت گرفت، مشخص شد که بیشترین افزایش ضربان قلب زمانی است که آتروپین قبل از نئوستیگمین داده شود و بیشترین کاهش در شرایطی است که دو دارو توأم باهم (۲۸) یا آتروپین بلافاصله بعد از نئوستیگمین به آرامی داده شود (۲۲). در تبیین این تناقض می توان گفت از آنجا که اثرات مرکزی آتروپین که منجر به برادیکاردی گذرا می شود زودتر از اثرات محیطی آن که تاکیکاردی است شروع می شود لذا طی تزریق قلبی با پشت سر گذاشتن اثر مرکزی باعث تاکیکاردی می شود و تزریق توأم آن منجر به همراه شدن اثر پاراسمپاتوممیتیکی نئوستیگمین با اثر مرکزی آتروپین شده و شاهد برادیکاردی خواهیم بود و دلیل ثبات بیشتر سیستم قلبی عروقی طی تزریق با سرعت آهسته تر در این مطالعه احتمالاً به این علت بود که با کاهش سرعت تزریق توأم، تاثیرات یاد شده با ملایمت بیشتری خود را نشان داده و ثبات قلبی عروقی بیشتری را داریم. هم‌راستا با مطالعه حاضر، در مطالعه دیگری که تاثیر جدا و توأم تزریق گلیکوپیرولات و نئوستیگمین برای توقف اثر شل‌کننده‌های عضلانی طی بیهوشی عمومی استفاده شد مشخص شد که ثبات قلبی عروقی متعاقب تزریق توأم آن‌ها به مراتب بیشتر بود (DOI: <https://doi.org/10.53350/pjmhs22169344>). در تبیین این شباهت می‌توان گفت علت آن یکسان بودن تاثیر

آتروپین و گلیکوپیرولات بر گیرنده‌های M3 موسکارینی می‌باشد از طرفی تزریق دوزهای بیشتر از ۰/۵ میلی‌گرم آتروپین در تثبیت ناپایداری قلبی عروقی ناشی از نئوستیگمین موثرتر عمل می‌کند. در تبیین تاثیر جنسیت بر اختلاف میانگین تغییرات ضربان قلب در زنان می‌توان دلیل آن را تاثیر هورمون تستسترون بر دوره استراحت بطنی دانست که باعث ثبات بیشتر ضربان قلب در مردان به‌طور کلی می‌گردد و در مطالعات مرتبط نیز مشاهده می‌شود (<https://doi.org/10.3389/fphys.2022.831179>). با توجه به اهمیت موضوع، پیشنهاد می‌گردد، تعداد نمونه جهت دستیابی به نتیجه مقبول‌تر افزایش یابد، دراعمال جراحی تنوع بیشتری صورت گیرد، مشارکت تعداد مساوی از هردو جنسیت جهت حذف تاثیر آن، تکرار کار با سایر داروهای بیهوشی، عدم توجه به تاثیر ساکشن بر ضربان قلب و مشارکت افراد بالای ۵۰ سال در مطالعه انجام گیرد.

## نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد؛ متغیرهای جنس و سرعت تزریق توأم نئوستیگمین و آتروپین بر تعداد ضربان قلب در بیماران تحت بیهوشی عمومی موثر بودند. در نتیجه پیشگیری از تغییرات شدید ضربان قلب و ثبات پاسخ‌های همودینامیک موثر هستند. این یافته‌ها، تزریق ۳ دقیقه‌ای ریورس را به‌عنوان یک روش بهینه برای کمترین تغییرات ضربان قلب و در نتیجه، بهبود وضعیت همودینامیک بیماران پس از عمل‌های جراحی وابسته به تزریق ریورس را تایید می‌کنند.

## سپاس‌گزاری

با صدور اجازه از بیمارستان شهید دکتر رهنمون بستر انجام این عمل بالینی فراهم شد؛ بدین وسیله از همکاری صمیمانه این مرکز و هم‌چنین کمیته تحقیقات دانشجویی قدردانی می‌گردد. هم‌چنین از همکاری جناب دکتر میرحسینی که در انجام این طرح تحقیقاتی نهایت همکاری را نمودند، کمال تشکر و قدردانی را داریم.

حامی مالی: ندارد.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

## ملاحظات اخلاقی

محمد صالح فرقانی در نمونه گیری و جمع آوری داده ها و تهیه نسخه نهایی مقاله، فاطمه جعفری نجفآبادی در ارائه ایده و طراحی مطالعه، حمید میرحسینی در طراحی و نگارش نسخه اولیه مقاله و اصلاح نهایی و محمدحسین عوضبخش در تجزیه و تحلیل دادهها مشارکت داشته و همه نویسندگان در تدوین، ویرایش اولیه و نهایی مقاله و پاسخگویی به سوالات مرتبط با مقاله سهیم هستند.

این مطالعه مطابق با اصول اخلاقی اعلامیه هلسینکی انجام شد، تمامی شرکت کنندگان پس از دریافت توضیحات کامل، رضایت نامه آگاهانه را امضا کردند و اطلاعات آنان به صورت محرمانه نگهداری شد. هم چنین مطالعه دارای کد اخلاق به شناسه IR.IAU.B.REC.1401.030 از دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد می باشد.

## مشارکت نویسندگان

## References:

- 1-Shaydenfish D, Scheffenbichler FT, Kelly BJ, Lihn AL, Deng H, Nourmahnad A, et al. *Effects of Anticholinesterase Reversal Under General Anesthesia on Postoperative Cardiovascular Complications: A Retrospective Cohort Study*. Anesthesia and analgesia 2020; 130(3): 685-95.
- 2- Arbabpour R, Ganji Fard M, Tabiee S, Saadatjoo SA. The Effect of Bi-Spectral Index on Recovery and Postoperative Complications in Patients Undergoing Caesarean section. Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2015;22(2):94-103
- 3- Luo J, Chen S, Min S, Peng L. Reevaluation and update on efficacy and safety of neostigmine for reversal of neuromuscular blockade. Therapeutics and Clinical Risk Management 2018; 14: 2397.
- 4- Brown EN, Purdon PL, Van Dort CJ. *General Anesthesia and Altered States of Arousal: A Systems Neuroscience Analysis*. Annual Review of Neuroscience 2011; 34: 601-28.
- 5- Jabal Ameli M, Izadi-Mood N, Sharif M, Shafa A, Shetabi H. *Evaluation of Hemodynamic and O2sat Conditions*. Scientific Journal of Ilam University Of Medical Sciences 2011; 19(3): 51-6.
- 6- Oh TK, Ryu J-H, Nam S, Oh A-Y. Association of neuromuscular reversal by sugammadex and neostigmine with 90-day mortality after non-cardiac surgery. BMC anesthesiology 2020; 20(1): 1-11.
- 7- Dhande K, Kshirsagar J, Dhande A, Patil N, V Jr P. Hemodynamic Stability, Patient Acceptance and Cost of Intravenous Propofol and Inhalational Sevoflurane for Induction of Anaesthesia: A Prospective, Randomized Comparative Study. Cureus 2020; 12(4).
- 8- Kawasaki S, Kiyohara C, Tokunaga S, Hoka S. Prediction of hemodynamic fluctuations after induction of general anesthesia using propofol in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. BMC anesthesiology. 2018;18(1):167.
- 9- Murphy G, Kopman A. "To Reverse or Not To Reverse?": The Answer Is Clear! Survey of Anesthesiology. 2017; 61(1): 24.
- 10- Bohringer C, Liu H. Is it always necessary to reverse the neuromuscular blockade at the end of

- surgery? *Journal of Biomedical Research* 2019; 33(4): 217.
- 11- Boon M, Martini C, Dahan A. Recent advances in neuromuscular block during anesthesia. *F1000Research*. 2018; 7.
- 12- Hristovska AM, Duch P, Allingstrup M, Afshari A. The comparative efficacy and safety of sugammadex and neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. A Cochrane systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia* 2018; 73(5): 631-41.
- 13- Fuchs-Buder T, Mencke T. *Use of Reversal Agents in Day Care Procedures (with Special Reference to Postoperative Nausea and Vomiting)*. *European Journal of Anaesthesiology* 2001; 18: 53-9.
- 14- Lien CA, Eikermann M. *Neuromuscular Blockers and Reversal Drugs*. *Pharmacology and Physiology for Anesthesia: Elsevier*; 2019: 428-54.
- 15- Kizilay D, Dal D, Saracoglu KT, Eti Z, Gogus FY. *Comparison of Neostigmine and Sugammadex for Hemodynamic Parameters in Cardiac Patients Undergoing Noncardiac Surgery*. *Journal of Clinical Anesthesia* 2016; 28: 30-5.
- 16- Bali IM, Mirakhur RK. *Comparison of Glycopyrrolate, Atropine and Hyoscine in Mixture with Neostigmine for Reversal of Neuromuscular Block Following Closed Mitral Valvotomy*. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980; 24(4): 331-5.
- 17- Brull SJ, Kopman AF. *Current Status of Neuromuscular Reversal and Monitoring: Challenges and Opportunities*. *Anesthesiology* 2017; 126(1): 173-90.
- 18- Pani N, Dongare PA, Mishra RK. *Reversal Agents in Anaesthesia and Critical Care*. *Indian journal of anaesthesia* 2015; 59(10): 664.
- 19- Yamashita Y, Takasusuki T, Kimura Y, Komatsuzaki M, Yamaguchi S. *Effects of Neostigmine and Sugammadex for Reversal of Neuromuscular Blockade on QT Dispersion Under Propofol Anesthesia: A Randomized Controlled Trial*. *Cardiology and Therapy* 2018; 7(2): 163-72.
- 20- Tribuddharat S, Sathitkarnmanee T, Naewthong P. *Less Tachycardia in Adults When Using Atropine 0.9 Mg Compared With 1/2 Mg Plus Neostigmine 2.5 Mg*. *J Med Assoc Thai* 2008; 91(5): 665-8
- 21- Salem M, Ylagan L, Angel J, Vedam V, Collins V. *Reversal of Curarization with Atropine-Neostigmine Mixture in Patients with Congenital Cardiac Disease*. *British Journal of Anaesthesia* 1970; 42(11): 991-8.
- 22- Goldhill D. *Reversal of Neuromuscular Block: Optimum Dosage of Neostigmine*. *J R Soc Med* 1986; 79(6): 372-3.
- 23- Kjellberg M, Tammisto T. *Heart-Rate Changes after Atropine and Neostigmine Given for the Reversion of Muscle Paralysis*. *Acta Anaesthesiol Scand* 1970; 14(3): 203-10.
- 24- Zeidan A, Baraka A. *Ventricular Fibrillation Following Atropine-Neostigmine Mixture in A Patient with Undiagnosed Mitral Valve Prolapse*. *Anaesthesia* 2005; 60(7): 724-5.
- 25- Salem MR, Toyama T, Wong AY, Jacobs HK, Bennett EJ. *Haemodynamic Responses to Antagonism of Bocurarine Block with Atropine-*

- Neostigmine Mixture in Children.* Br J Anaesth 1977; 49(9): 901-5.
- 26- Mirakhur R. *Antagonism of Neuromuscular Block in The Elderly: A Comparison of Atropine and Glycopyrronium in A Mixture with Neostigmine.* Anaesthesia 1985; 40(3): 254-8.
- 27- Rosner V, Kepes E, Foldes F. *The Effects of Atropine and Neostigmine on Heart Rate and Rhythm.* British Journal of Anaesthesia 1971; 43(11): 1066-74.
- 28- Harper K, Bali I, Gibson F, Carlisle R, Black I, Grainger D, et al. *Reversal of Neuromuscular Block: Heart Rate Changes with Slow Injection of Neostigmine and Atropine Mixtures.* Anaesthesia 1984; 39(8): 772-5.
- 29- OVASSAPIAN A. *Effects of Administration of Atropine and Neostigmine in Man.* Anesthesia & Analgesia 1969; 48(2): 219-23.
- 30- Limapichat R, Phuphiphat L, Pulnitiporn A. *A Randomized Controlled Comparison of Difference Heart Rate after the Reversal of Non-Depolarized Muscle Relaxant with Atropine 0.6 Mg, 0.9 Mg and 1.2 Mg Plus Neostigmine 2.5 Mg.* Thai J Anesthesiol 2017; 43(2): 135-43.

# Investigating the Effect of the Injection Speed of the Combination of Neostigmine and Atropine on the Heart Rate of Patients under General Anesthesia in Shahid Rahnamoun Hospital, in Yazd City in 2021

Mohammad Saleh Forghani<sup>1</sup>, Fatemeh Jafari<sup>1</sup>, Hamid Mirhosseini<sup>†2</sup>, Mohammad Hossein Avazbakhsh<sup>2</sup>

## Original Article

**Introduction:** A large number of surgical procedures are performed worldwide each year, and it is essential to take precautions to ensure maximum patient safety. The combination of atropine and neostigmine, commonly known as reversal, is administered at the end of surgery to counteract the effects of muscle relaxants; however, it may influence cardiovascular stability. The aim of this study was to find a way to minimize this impact.

**Methods:** The present study was conducted as a double-blind clinical trial involving 69 patients who were candidates for various surgical procedures and met the inclusion criteria. Participants were selected purposively and randomly divided into three groups based on the reversal injection speed (10 seconds, 1 minute, and 3 minutes). Heart rate was measured and recorded using a data checklist- first at the end of the operation and before the reversal injection, and then at different intervals after the injection. Then, the data was entered into SPSS version 26 software and analyzed using descriptive statistical methods.

**Results:** The variables of gender and injection speed significantly affected changes in heart rate. Specifically, the mean heart rate variation was higher among female patients than male ones, and lower in the 3-minute injection group compared to the other groups.

**Conclusion:** Administering the reversal drug over three minutes resulted in the smallest alternations in patients' heart rates following surgery.

**Keywords:** Injection, Neostigmine, Atropine, Heart Rate, Reverse, Muscle Relaxant.

**Citation:** Forghani M.S, Jafari F, Mirhosseini H, Avazbakhsh M.H. **Investigating the Effect of the Injection Speed of the Combination of Neostigmine and Atropine on the Heart Rate of Patients under General Anesthesia in Shahid Rahnamoun Hospital, in Yazd City in 14002021J** Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2026; 33(12): 9711-23

<sup>1</sup>Student Research Committee, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

<sup>2</sup>Anesthesia and Operation Room Group, Paramedical Faculty, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

\*Corresponding author: Tel: 03536238626, email: Mirhosseini@ssu.ac.ir